

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

## NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 02 May 2001 (02.05.01)	
International application No. PCT/EP00/07664	Applicant's or agent's file reference 9939756-VENK
International filing date (day/month/year) 08 August 2000 (08.08.00)	Priority date (day/month/year) 21 August 1999 (21.08.99)
Applicant PRÜCHER, Helmut et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:  
 22 February 2001 (22.02.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:  
 \_\_\_\_\_

2. The election ☒ was  
☐ was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Zakaria EL KHODARY Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No

PCT/EP 00/07664

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/18 C07D409/06 C07D405/06 C07D417/06 C07D401/06  
A61K31/445 A61K31/4523 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME; ROWLEY MICHAEL (GB); MAXEY ROBERT JAMES (GB);) 11 March 1999 (1999-03-11) cited in the application abstract; claims 1,7,9,13 ---	1,3-8
A	US 5 134 149 A (CARR ALBERT A ET AL) 28 July 1992 (1992-07-28) column 1, line 39 - line 53; claims & EP 0 531 410 A 17 March 1993 (1993-03-17) cited in the application ---	1,3,4,6, 7
A	EP 0 208 235 A (MERRELL DOW PHARMA) 14 January 1987 (1987-01-14) cited in the application abstract; claims 1,12,17 ---	1,3,4,6, 7
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 December 2000

Date of mailing of the international search report

20/12/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hass, C

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Format Application No  
PCT/EP 00/07664

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMA) 21 June 1989 (1989-06-21) cited in the application abstract; claims 1,8 ----	1,3,4,6, 7
A	WO 93 16081 A (MERRELL DOW PHARMA) 19 August 1993 (1993-08-19) claims 1,12,14,15; examples 32,33,35,37,38,40,42,45-49 ----	1,3,4,6, 7
A	FR 2 696 744 A (LOGEAS LABOR JACQUES) 15 April 1994 (1994-04-15) abstract; claims 1,5 ----	1,3,4,6, 7
A	WO 97 22583 A (PEIN ECKHART ;RITTER HELMUT (DE); LAVEN REINHARD (DE)) 26 June 1997 (1997-06-26) abstract; claims 1,7,11 -----	1,3,4,6, 7

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No

PCT/EP 00/07664

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9911641	A	11-03-1999	AU 8871898 A	22-03-1999
US 5134149	A	28-07-1992	AT 114467 T	15-12-1994
			AU 652759 B	08-09-1994
			AU 7950991 A	31-12-1991
			CA 2083698 A,C	02-12-1991
			DE 69105501 D	12-01-1995
			DE 69105501 T	13-04-1995
			DK 531410 T	30-01-1995
			EP 0531410 A	17-03-1993
			ES 2067937 T	01-04-1995
			FI 925342 A,B,	25-11-1992
			GR 3015087 T	31-05-1995
			HU 213271 B	28-04-1997
			HU 64745 A	28-02-1994
			JP 2869512 B	10-03-1999
			KR 211713 B	02-08-1999
			NO 179250 B	28-05-1996
			WO 9118602 A	12-12-1991
			US 6004980 A	21-12-1999
			US 5561144 A	01-10-1996
			US 5721249 A	24-02-1998
			US 5700813 A	23-12-1997
			US 5700812 A	23-12-1997
			US 5874445 A	23-02-1999
EP 0208235	A	14-01-1987	AT 49403 T	15-01-1990
			AU 590582 B	09-11-1989
			AU 5931886 A	08-01-1987
			CA 1280421 A	19-02-1991
			CN 86104408 A,B	20-05-1987
			DE 3668167 D	15-02-1990
			DK 312386 A	03-01-1987
			ES 2000299 A	16-02-1988
			FI 862801 A,B,	03-01-1987
			GR 861699 A	31-10-1986
			HU 41387 A,B	28-04-1987
			IE 58460 B	22-09-1993
			IL 79266 A	29-04-1990
			JP 1978101 C	17-10-1995
			JP 6055720 B	27-07-1994
			JP 62005955 A	12-01-1987
			KR 9001184 B	27-02-1990
			NO 862661 A,B,	05-01-1987
			NZ 216689 A	27-07-1989
			PH 22141 A	01-06-1988
			PH 23184 A	29-05-1989
			PH 23187 A	29-05-1989
			PH 23196 A	29-05-1989
			PT 82890 A,B	01-08-1986
			US 4783471 A	08-11-1988
			US 4912117 A	27-03-1990
			US 5021428 A	04-06-1991
			US 5169096 A	08-12-1992
			ZA 8604772 A	25-02-1987
EP 0320983	A	21-06-1989	US 5093341 A	03-03-1992
			AT 124397 T	15-07-1995

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Application No

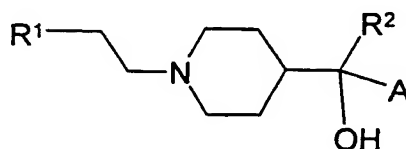
PCT/EP 00/07664

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0320983 A		AU 2700088 A CA 1322007 A CN 1033805 A DE 3854077 D DE 3854077 T DK 698088 A ES 2076155 T FI 885827 A GR 3017481 T HU 52051 A HU 203534 B HU 50121 A, B IE 66733 B JP 1197469 A JP 2835731 B NO 174503 B NZ 227323 A PH 27447 A PH 27519 A PT 89249 A, B US 5166211 A US 5286866 A ZA 8809281 A	22-06-1989 07-09-1993 12-07-1989 03-08-1995 02-11-1995 18-06-1989 01-11-1995 18-06-1989 31-12-1995 28-06-1990 28-08-1991 28-12-1989 24-01-1996 09-08-1989 14-12-1998 07-02-1994 29-01-1991 02-07-1993 18-08-1993 29-12-1989 24-11-1992 15-02-1994 27-09-1989
WO 9316081 A	19-08-1993	AU 3585593 A CA 2129995 A EP 0626968 A FI 943727 A HU 71097 A JP 7506346 T MX 9300603 A NO 942993 A NZ 249286 A US 5371093 A US 5476861 A US 5541200 A US 5631268 A US 5650416 A US 5602147 A US 5739150 A US 5596003 A	03-09-1993 19-08-1993 07-12-1994 12-08-1994 28-11-1995 13-07-1995 01-09-1993 12-08-1994 27-02-1996 06-12-1994 19-12-1995 30-07-1996 20-05-1997 22-07-1997 11-02-1997 14-04-1998 21-01-1997
FR 2696744 A	15-04-1994	NONE	
WO 9722583 A	26-06-1997	AU 1301497 A DE 19681115 D	14-07-1997 25-11-1999

## Piperidinalkohole

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

5



I

worin

- 10  $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Aryl oder Het,  
 Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, CN, A, OA oder OH substituiertes Phenyl,  
 Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder  
 15 dreifach durch Hal, CN, A, OA oder OH substituiertes  
 ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines,  
 zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie  
 Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,  
 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
 20 Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

25 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

30 Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate bei guter Verträglichkeit wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen, da sie Wirkungen auf das Zentralnervensystem besitzen. Die Verbindungen weisen eine starke Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren auf, weiterhin zeigen sie 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaften.

35 Andere Verbindungen, die ebenfalls 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Wirkungen zeigen, sind beispielweise in der EP 0320983 oder in der WO 99/11641

beschrieben. 1-Phenylethyl-4-piperidinmethanol-derivate sind in der EP 0208235 und in der EP 0531410 beschrieben.

5 Zum in-vitro Nachweis der Affinität zu 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptoren kann beispielsweise folgender Test (Beispiel A1) herangezogen werden. Die 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren werden sowohl [<sup>3</sup>H]Ketanserin (eine Substanz, die für ihre Affinität zum Rezeptor bekannt ist) als auch der Testverbindung ausgesetzt. Die Abnahme der Bindung von [<sup>3</sup>H]Ketanserin am Rezeptor ist ein Anzeichen für die Affinität der Testsubstanz zum 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor. Der  
10 Nachweis erfolgt analog der Beschreibung von J.E. Leysen et al., Molecular Pharmacology, 1982, 21: 301-314 oder wie z.B. auch in EP 0320983 beschrieben.

15 Der experimentelle Nachweis, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen Affinität zum 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor aufweisen, wird für einige repräsentative Verbindungen der Formel I experimentell in vitro, wie oben beschrieben, dargelegt. Die pharmakologischen Testdaten sind in Beispiel A1, Tabelle A zusammengefaßt. Als Vergleich ist die Verbindung (+)- $\alpha$ -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-4-piperidinmethanol, die aus der EP  
20 0531410 bekannt ist, mit aufgeführt.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptor-Antagonisten kann in vitro analog W. Feniuk et al., Mechanisms of 5-hydroxytryptamine-induced vasoconstriction, in: The Peripheral  
25 Actions of 5-Hydroxytryptamine, ed. Fozard JR, Oxford University Press, New York, 1989, p.110, gemessen werden. So wird die Kontraktilität der Rattenschwanzarterie, hervorgerufen durch 5-Hydroxytryptamin, durch 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren vermittelt. Für das Testsystem werden Gefäßringe, präpariert aus der ventralen Rattenschwanzarterie, in einem Organbad mit  
30 einer sauerstoffgesättigten Lösung einer Perfusion unterzogen. Durch Eintrag ansteigender Konzentrationen an 5-Hydroxytryptamin in die Lösung erhält man eine Antwort auf die kumulative Konzentration an 5-HT. Danach wird die Testverbindung in geeigneten Konzentrationen in das Organbad gegeben und eine zweite Konzentrationskurve für 5-HT  
35 gemessen. Die Stärke der Testverbindung auf die Verschiebung der 5-HT



induzierten Konzentrationskurve zu höheren 5-HT Konzentrationen ist ein Maß für die 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistische Eigenschaft in vitro.

5 Die 5-HT<sub>2A</sub>-antagonistische Eigenschaft kann in vivo analog M.D.Serdar et al., Psychopharmacology, 1996, 128: 198-205, bestimmt werden.

10 Serotonin-2 (5-HT<sub>2</sub>)-Agonisten wie 1-(2,5-Dimethoxy-4-iodphenyl)-2-aminopropan (DOI) induzieren in verschiedenen Tieren wie z.B. Mäuse oder Ratten, stereotype Verhaltensmuster wie z.B. Kopfzucken oder Ohrkratzen (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1989, 36: 901-906; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1990, 37: 95-99; N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1994, 48: 383-396; D.L. Willins und H.Y. Meltzer, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 282: 699-706). Die Antwort des Kopfzuckens wird durch 5-HT<sub>2A</sub> Antagonisten  
15 selektiv verhindert, hingegen ist das Ohrkratzen empfindlich auf 5-HT<sub>2C</sub> Antagonisten (N.A. Darmani et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1990, 37: 95-99; N.A. Darmani und C.F. Gerdes, Pharmacol. Biochem. Behav. 1995, 50: 545-550; D.L. Willins und H.Y. Meltzer, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1997, 282: 699-706).

20 Das DOI-induzierte Kopfzucken in Mäusen wird benutzt, um Verbindungen mit 5-HT<sub>2A</sub> antagonistischen Eigenschaften zu testen. Die Testverbindung wird männlichen Mäusen oral verabreicht. 30 Minuten später werden 3 mg/kg DOI intraperitoneal appliziert. Die Tiere werden 15 Minuten  
25 beobachtet und die Zahl der Kopfzuckungen notiert. Eine Quantifizierung des in vivo antagonistischen Effekts der Testverbindungen ergibt sich durch Vergleich mit der Zahl der Kopfzuckungen aus solchen Untersuchungen, bei denen die Tiere nur DOI-behandelt waren.

30 Überraschenderweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zum Stand der Technik eine verbesserte Unterdrückung der ausgelösten Verhaltensweise bei oraler Applikation auf. Die pharmakologischen Testdaten sind in Beispiel A2 in Tabelle B zusammengefaßt. Als Vergleich ist die Verbindung (+)- $\alpha$ -(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)-ethyl]-4-piperidinmethanol, die aus der EP 0531410 bekannt  
35 ist, mit aufgeführt.

Die Testergebnisse weisen auf eine unerwartet verbesserte Bioverfügbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen im Vergleich zum Stand der Technik hin.

5. Die Verbindungen der Formel I eignen sich daher sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin zur Behandlung von Funktionsstörungen des Zentralnervensystems sowie von Entzündungen. Sie können zur Prophylaxe und zur Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (apoplexia cerebri) wie Schlaganfall und cerebraler Ischämien sowie zur
- 10 Behandlung extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika sowie des Morbus Parkinson, zur akuten und symptomatischen Therapie der Alzheimer Krankheit sowie zur Behandlung der amyotrophen Lateralsklerose verwendet werden. Ebenso eignen sie sich als Therapeutika zur Behandlung von Hirn- und Rückenmarkstraumata. Insbesondere
- 15 sind sie jedoch geeignet als Arzneimittelwirkstoffe für Anxiolytika, Antidepressiva, Antipsychotika, Neuroleptika, Antihypertonika und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD), Angstzuständen, Panikattacken, Psychosen, Schizophrenie, Anorexie, wahnhaften Zwangsvorstellungen, Agoraphobie, Migräne, der
- 20 Alzheimer Krankheit, Schlafstörungen, tardiver Dyskinesien, Lernstörungen, altersabhängiger Erinnerungsstörungen, Essstörungen wie Bulimie, Drogenmissbrauch und/oder Sexualektionsstörungen.
- Desweiteren sind sie geeignet zur Behandlung von endokrinen Erkrankungen wie Hyperprolactinaemie, ferner bei Vasospasmen, Hypertension
- 25 und gastrointestinalen Erkrankungen.

Ferner sind sie geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen sowie extrapyramidalen Symptome wie in der WO 99/11641 auf Seite 2, Zeile 24-30 beschrieben.

- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiter zur Verminderung des Augeninnendruckes und zur Glaucombehandlung. Sie sind auch zur Prophylaxe und Behandlung von Vergiftungserscheinungen bei der Gabe von Ergovalin bei Tieren geeignet.
- Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems (WO 99/11641, Seite 3, Zeile 14-15).
- 35 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch zusammen mit

anderen Wirkstoffen in der Behandlung der Schizophrenie eingesetzt werden. Als andere Wirkstoffe kommen die in der WO 99/11641 auf Seite 13, Zeile 20-26 genannten Verbindungen in Frage.

5 Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt werden.

10 Gegenstand der Erfindung sind die Piperidinalkohole der Formel I sowie ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze. Gegenstand der Erfindung sind auch die Solvate, z.B. Hydrate oder Alkoholate, dieser Verbindungen.

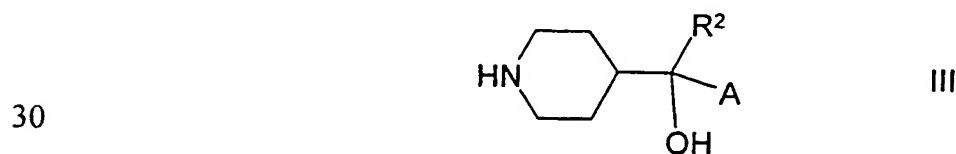
15 Gegenstand der Erfindung sind dementsprechend die Verbindungen der Formel I sowie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1.

Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, ist dadurch gekennzeichnet, daß man

20 a) eine Verbindung der Formel II



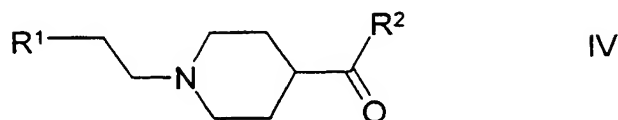
25 worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet, und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel III



worin  $R^2$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

35 oder

b) eine Verbindung der Formel IV



worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,  
mit einer Verbindung der Formel V

10

R-X-A

V

worin R Jod oder Brom, X Mg  
und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
in einer Grignardreaktion umsetzt,

15

oder

c) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit  
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

20

oder

d) eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in  
eines ihrer Salze umwandelt.

25

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I  
gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und  
Solvate als Arzneimittel.

30

Gegenstand der Erfindung sind insbesondere die Verbindungen der  
Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen  
Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT<sub>2</sub>-Rezeptor-antagonistischer  
Wirkung.

35

Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I sowie  
deren Enantiomere und deren Salze.

Für alle Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. A oder Hal, gilt, daß deren Bedeutungen unabhängig voneinander sind.

5 Der Rest A bedeutet Alkyl und hat 1 bis 6, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 oder 2 C-Atome. Alkyl bedeutet daher insbesondere z.B. Methyl, weiterhin Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-,  
10 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl. A bedeutet weiterhin ganz oder teilweise fluorierte oder chlorierte Alkylreste, wie z.B. Trifluormethyl oder Pentafluorethyl.

15 A bedeutet ganz besonders bevorzugt Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl oder Butyl.

OA ist vorzugsweise Methoxy, ferner auch Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy, sek.-Butoxy oder tert.-Butoxy.

20 Hal bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere Fluor oder Chlor.

Aryl ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituier-  
tes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder  
25 p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-  
30 phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2-Chlor-3-methyl-, 2-Chlor-4-methyl-, 2-Chlor-5-methyl-, 2-Chlor-6-methyl-, 2-Methyl-3-chlor-, 2-Methyl-4-chlor-, 2-Methyl-5-chlor-, 2-Methyl-6-chlor-, 3-Chlor-4-methyl-, 3-Chlor-5-methyl- oder 3-Methyl-4-chlorphenyl, 2-Brom-3-methyl-,  
35 2-Brom-4-methyl-, 2-Brom-5-methyl-, 2-Brom-6-methyl-, 2-Methyl-3-brom-,

2-Methyl-4-brom-, 2-Methyl-5-brom-, 2-Methyl-6-brom-, 3-Brom-4-methyl-,  
3-Brom-5-methyl- oder 3-Methyl-4-bromphenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxy-  
phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-tri-tert.-  
Butylphenyl, ferner bevorzugt 3,5-Di-(trifluormethyl)-phenyl, 2,5-Dimethyl-  
5 phenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, 2-Fluor-5- oder 4-Fluor-3-(trifluor-  
methyl)-phenyl, 4-Chlor-2- oder 4-Chlor-3-(trifluormethyl)-, 2-Chlor-4- oder  
2-Chlor-5-(trifluormethyl)-phenyl, 4-Brom-2- oder 4-Brom-3-(trifluormethyl)-  
phenyl, p-Iodphenyl, 2,5-Dimethoxy-4-nitrophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl,  
4-Fluor-3,5-dimethylphenyl, 2-Fluor-4-Bromphenyl, 2,5-Difluor-4-brom-  
10 phenyl, 2,4-Dichlor-5-methylphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-  
methoxyphenyl, 2-Methoxy-5-methylphenyl oder 2,4,6-Triisopropylphenyl.

Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-  
Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder  
15 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-  
Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin  
bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1-  
oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -  
5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-  
20 Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-  
4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-  
Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothieryl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder  
7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzo-  
pyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, Benzo[1,3]dioxol-4- oder -5-yl,  
25 Benzo[1,4]dioxan-5- oder -6-yl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benzisoxazolyl, 2-, 4-,  
5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-  
oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-,  
4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-,  
6-, 7- oder 8-Chinazolyl.

30

Het bedeutet ganz besonders bevorzugt 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl,  
4- oder 5-Thiazolyl, 4-Pyridyl, die ein- oder zweifach durch Hal oder A  
substituiert ist.

35

R<sup>1</sup> bedeutet besonders bevorzugt z.B. 2,3-Dimethoxyphenyl, 2-, 3- oder 4-  
Fluorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 3,4- oder 2,6-Difluorphenyl, 2-

oder 4-Trifluormethyl-phenyl, 2-, 3- oder 4-Tolyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-5-trifluormethyl-phenyl, 4-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl, 3-Fluor-4-trifluormethyl-phenyl, 2-Fluor-6-trifluormethyl-phenyl, 4-Cyanphenyl, 4-Chlorphenyl,  
 5 Thiophen-2- oder 3-yl, 5-Chlor-thiophen-2-yl, 5-Methylthiophen-2-yl, 2,5-Dichlorthiophen-3-yl, 2-Chlor-3-methylthiophen-5-yl, 2-Bromthiophen-5-yl, 2-Chlor-5-methylthiophen-4-yl, 2-Methoxythiophen-5-yl, 2- oder 4-Methyl-thiazol-4- oder 5-yl sowie Pyridin-4-yl.

10  $R^2$  bedeutet ganz besonders bevorzugt Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 4-Trifluormethyl-phenyl, Thiophen-2-yl, 5-Chlorthiophen-2-yl, 2,5-Dichlor-thiophen-3-yl oder Benzodioxan-5- oder 6-yl.

15 Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ig ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I  
 20 angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

	in Ia	$R^1$	Het bedeutet;
25	in Ib	$R^1$ $R^2$	Het, Aryl bedeutet;
30	in Ic	$R^1$ $R^2$ Het	Het oder Aryl, Aryl, ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, OA oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
35			bedeutet;

5	in Id	R <sup>1</sup>	Het oder Aryl,
		R <sup>2</sup>	Aryl,
		Het	ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, OA oder A substituiertes ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches eines oder zwei gleiche oder verschiedene Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,
10		Aryl	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, OA oder OH substituiertes Phenyl bedeutet;
15	in Ie	R <sup>1</sup>	Het oder Aryl,
		R <sup>2</sup>	Het oder Aryl,
		Het	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, OA oder A substituiertes Thienyl, Thiazolyl, Pyridyl oder Benzo[1,4]dioxanyl,
20		Aryl	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, CN, OA oder OH substituiertes Phenyl bedeutet;
25	in If	R <sup>1</sup>	Het oder Aryl,
		R <sup>2</sup>	Aryl,
		Het	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, OA oder A substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Benzo[1,4]dioxanyl,
30		Aryl	unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal oder CF <sub>3</sub> substituiertes Phenyl bedeutet.
35	in Ig	R <sup>1</sup>	Het,
		R <sup>2</sup>	Aryl,
		Het	unsubstituiertes oder ein- oder zweifach durch Hal, OA oder A substituiertes Thienyl, Thiazolyl oder Benzo[1,4]dioxanyl,



Aryl                    unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch  
Hal oder CF<sub>3</sub> substituiertes Phenyl  
bedeutet.

5        Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer  
Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden herge-  
stellt, wie sie in der Literatur (z.B. in Standardwerken wie Houben-Weyl,  
Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart;  
10        Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York;) beschrieben sind,  
und zwar unter Reaktionsbedingungen, wie sie für die genannten Umset-  
zungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich  
bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

15        Die Ausgangsstoffe für das beanspruchte Verfahren können gewünsch-  
tensfalls auch in situ gebildet werden, derart, dass man sie aus dem Reak-  
tionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der  
Formel I umsetzt. Andererseits ist es möglich, die Reaktion stufenweise  
durchzuführen.

20        In den Verbindungen der Formel II ist der Rest L vorzugsweise Cl oder Br;  
er kann jedoch auch I, OH oder auch bevorzugt eine reaktionsfähig funk-  
tionell abgewandelte OH-Gruppe bedeuten, insbesondere Alkylsulfonyloxy  
mit 1-6 (z.B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen  
(z.B. Benzolsulfonyloxy, p-Toluolsulfonyloxy, 1- oder 2-Naphthalinsulfonyl-  
25        oxy) oder auch Trichlormethoxy, Alkoxy, wie z.B. Methoxy, Ethoxy, Propoxy  
oder Butoxy, ferner auch Phenoxy.

30        Die Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden,  
indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III  
umsetzt.

35        Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind in der Regel bekannt; die  
nicht bekannten Verbindungen der Formeln II und III können leicht analog  
zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III verläuft nach Methoden, wie sie für die Alkylierung bzw. Acylierung von Aminen aus der Literatur bekannt sind. Es ist aber auch möglich, die Verbindungen in Gegenwart eines indifferenten Lösungsmittels umzusetzen. Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol; Ketone wie Aceton, Butanon; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Butanol; Ether wie Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Amide wie Dimethylformamid (DMF) oder N-Methyl-pyrrolidon; Nitrile wie Acetonitril, gegebenenfalls auch Gemische dieser Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Der Zusatz eines säurebindenden Mittels, beispielsweise eines Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums oder Calciums, oder der Zusatz einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses Piperidin-Derivates der Formel II kann günstig sein. Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0 und 150°, normalerweise zwischen 20 und 130°.

Die Verbindungen der Formel I können auch erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

Die Ausgangsstoffe der Formeln IV und V sind in der Regel bekannt; die nicht bekannten Verbindungen der Formeln IV und V können leicht analog zu den bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Die Umsetzung der Verbindungen IV und V verläuft nach Methoden, wie sie für die Grignardreaktion aus der Literatur bekannt sind.

Die Verbindungen der Formeln I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

35

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Hydroxygruppen entsprechende geschützte Hydroxygruppen enthalten.

5 Vorzugsweise sind dies Verbindungen, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxygruppe eine R''O-phenylgruppe enthalten (worin R'' eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

10 Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbar sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere  
15 unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxycarbonyl-, Aryloxycarbonyl- und vor allem  
20 Aralkoxycarbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxyalkanoyl wie POA; Alkoxycarbonyl wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl; Aralkyloxycarbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxyl"), 4-  
25 Methoxybenzyloxycarbonyl.

Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-  
30 Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind.

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit  
35 starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefel-

säure, starken organischen Carbonsäuren wie Toluol-essigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise  
5 organische, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Über-  
10 schuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet  
man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

15 Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen  
20 sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10  
25 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.

Die jeweiligen Komponenten sind in der Regel bekannt oder können wie schon beschrieben nach bekannten Verfahren hergestellt werden.

30 Eine erhaltene Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säureadditionssalz übergeführt werden. Für diese Umsetzung eignen sich Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Halogenwasser-  
35 stoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Salpetersäure, Sulfaminsäure,

5 ferner organische Säuren, im einzelnen aliphatische, alicyclische, arali-  
phatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige  
Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure,  
Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernstein-  
säure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure,  
Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2-Phenylpropionsäure, Citronen-  
säure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure,  
Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethan-  
sulfonsäure; Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono-  
10 und -disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure.

15 Die freien Basen der Formel I können, falls gewünscht, aus ihren Salzen  
durch Behandlung mit starken Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid,  
Natrium- oder Kaliumcarbonat in Freiheit gesetzt werden, sofern keine  
weiteren aciden Gruppen im Molekül vorliegen. In jenen Fällen, wo die  
Verbindungen der Formel I über saure Gruppen, wie z.B. phenolisches  
OH, verfügen, kann durch Behandlung mit Basen ebenfalls eine  
Salzbildung erreicht werden. Als Basen eignen sich Alkalimetallhydroxide,  
Erdalkalimetallhydroxide oder organische Basen in Form von primären,  
20 sekundären oder tertiären Aminen.

25 Erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer  
Molekülstruktur chiral sein und können dementsprechend in zwei enantio-  
meren Formen auftreten. Sie können daher in racemischer oder in optisch  
aktiver Form vorliegen.

30 Da sich die pharmazeutische Wirksamkeit der Racemate bzw. der Stereo-  
isomeren der erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden kann,  
kann es wünschenswert sein die Enantiomere zu verwenden. In diesen  
Fällen kann das Endprodukt oder aber bereits die Zwischenprodukte in  
enantiomere Verbindungen, durch dem Fachmann bekannte chemische  
oder physikalische Maßnahmen, aufgetrennt oder bereits als solche bei  
der Synthese eingesetzt werden.

35 Im Falle racemischer Amine werden aus dem Gemisch durch Umsetzung  
mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trenn-  
mittel eignen sich z.B. optisch aktiven Säuren, wie die R- und S-Formen

von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure, geeignet N-geschützte Aminosäuren (z.B. N-Benzoylprolin oder N-Benzolsulfonylprolin) oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren. Vorteilhaft ist auch eine chromatographische Enantiomerentrennung mit Hilfe eines optisch aktiven Trennmittels (z.B. Dinitrobenzoylphenylglycin, Cellulosetriacetat oder andere Derivate von Kohlenhydraten oder auf Kieselgel fixierte chiral derivatisierte Methacrylatpolymere). Als Laufmittel eignen sich hierfür wäßrige oder alkoholische Lösungsmittelgemische wie z.B. Hexan/Isopropanol/Acetonitril z.B. im Verhältnis 82:15:3.

Unter besonderen Bedingungen ist es aber auch bereits während der Synthese möglich, entsprechende enantiomerenreine Zwischenprodukte einzusetzen, welche nach einem der oben erwähnten Verfahren hergestellt wurden. Dabei bleibt die Chiralität im Verlauf der weiteren Synthese erhalten.

Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z. B. Pikrate, können zur Isolierung und/oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Gegenstand der Erfindung ist auch eine pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein erfindungsgemäßes Arzneimittel sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.

Hierbei können die Arzneimittel zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenen-

falls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoff(en) in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

5 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.

10 Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer  
15 Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

20 Die pharmazeutischen Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden. Als Trägersubstanzen kommen organische oder anorganische Stoffe in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale oder topische Applikation eignen und mit  
25 den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Polyethylenglykole, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur enteralen Applikation dienen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Sirupe, Säfte, Tropfen oder Suppositorien, zur parenteralen Applikation Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen,  
30 Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenden Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

35 Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel,

Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffer-  
substanzen, Farb-, Geschmacks- und/oder Aromastoffe enthalten. Sie  
können, falls erwünscht, auch einen oder mehrere weitere Wirkstoffe  
enthalten, z.B. ein oder mehrere Vitamine.

5

Dabei werden die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Ana-  
logie zu bekannten Präparaten verabreicht, vorzugsweise in Dosierungen  
zwischen etwa 0,1 und 500 mg, insbesondere zwischen 5 und 300 mg pro  
Dosierungseinheit. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen  
10 etwa 0,01 und 250 mg/kg, insbesondere zwischen 0,02 und 100 mg/kg  
Körpergewicht.

15

Die spezielle Dosis für jeden bestimmten Patienten hängt jedoch von den  
verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der  
eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allge-  
meinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabfol-  
gungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit,  
Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen Erkrankung, welcher  
die Therapie gilt. Die orale Applikation ist bevorzugt.

20

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den  
nachstehenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man entfernt,  
falls erforderlich, das Lösungsmittel, gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu,  
stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte  
25 zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan,  
trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, filtriert, engt  
ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und/oder durch  
Kristallisation.

30

#### Beispiel A1

35

Herstellung einer Suspension von 5-HT<sub>2A</sub> Rezeptoren:  
Frontaler Rattencortex wird in eiskaltem Puffer homogenisiert. Das  
Homogenat wird 10 Minuten bei 4°C und 50000 X zentrifugiert. Das Pellet  
wird in 2,5 ml eiskaltem Trispuffer resuspendiert, mit 10 ml zusätzlichem  
Puffer aufgefüllt und wie beschrieben zentrifugiert. Danach wird das Pellet



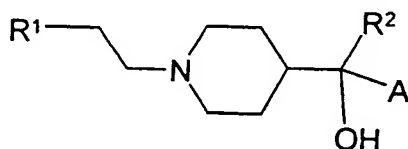
in Puffer resuspendiert und zu einem Homogenat verdünnt, das 60 mg Material/ml enthält.

In die Inkubationsröhrchen werden 0,1 ml der Suspension, 100 µl einer 5 nM Lösung von [<sup>3</sup>H]Ketanserin, 100 µl einer Lösung der Testverbindung (Konzentration im Bereich von 10<sup>-5</sup> bis 10<sup>-10</sup> Mol pro Liter) gegeben und mit Puffer auf 1 ml aufgefüllt. Die Röhrchen werden 15 Minuten bei 37 °C inkubiert. Nach Abbrechen der Inkubation durch Eintauchen der Röhrchen in ein Eisbad wird die gekühlte Suspension durch ein Glasfilter unter Vakuum filtriert. Die Filter werden 3x mit 5 ml kaltem Puffer gewaschen und dann in Szintillationsröhrchen überführt. Die Filter werden mittels Flüssigszintillations-Spektrometrie in 8 ml Triton-X-Szintillatorflüssigkeit analysiert.

Die Testergebnisse des 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-Bindungstests durch einige repräsentative Verbindungen der Formel I sind in der nachfolgenden Tabelle A zusammengefaßt. Für die Bindungstests sind die IC<sub>50</sub>-Werte angegeben.

#### Tabelle A

IC<sub>50</sub>-Werte (Konzentrationen in mol/l bei der 50 % des radioaktiven Liganden aus den Bindungsstellen verdrängt werden) repräsentativer Verbindungen der Formel I.



A = CH<sub>3</sub> (falls nichts anderes angegeben)

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Salz	Racemat (rac)/ Enantiomer (+) oder (-)	F. [°C]	IC <sub>50</sub>
5	5-Chlor- thiophen-2-yl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	210-211	6,9E-10
	5-Chlor- thiophen-2-yl	"	HCl	(+)	210-211	1,1E-09
10	Thiophen-2-yl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	222-223	6,0E-09
	4-Fluorphenyl	4-Fluorphenyl	Base	rac	122-123	1,3E-09
	"	"	HCl	(-)	185-186	5,7E-08
	"	"	HCl	(+)	187-188	3,5E-10
15	Thiophen-3-yl	4-Fluorphenyl	Base	rac	94-95	2,2E-09
	"	"	HCl	(-)		2,5E-07
	"	"	HCl	(+)		3,3E-09
	5-Chlor- thiophen-2-yl*	"	HCl	rac	209-211	3,2E-08
20	2-Methyl-thiazol- 4-yl	"	Base	rac	97-99	6,6E-08
	5-Chlorthiophen- 2-yl	2,4- Difluorphenyl	HCl	rac	181-183	5,5E-09
	4-Fluorphenyl	"	HCl	rac	220-222	7,0E-10
25	"	"	HCl	(-)	212-214	2,2E-08
	"	"	HCl	(+)	211-212	7,2E-10
	5-Methyl- thiophen-2-yl	4-Fluorphenyl	Base	rac	89	8,9E-10
30	2,4- Dichlorphenyl	"	Base	rac	102-103	2,0E-09
	4-Pyridyl	"		rac	77-78	2,2E-07
	2,5-Dichlor- thiophen-3-yl	"	HCl	rac	72,5	2,2E-09
35	2-Chlor-3- methyl-thiophen- 5-yl	"	HCl	rac	171-174	4,2E-09

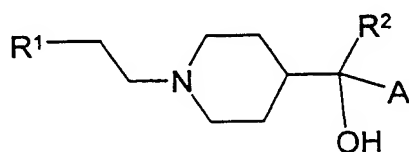
	5-Brom-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	186-188	3,9E-09
	2,4-Difluorphenyl	"	HCl	rac	195-197	8,3E-10
5	"	"	HCl	(-)	202-204	4,0E-08
	"	"	HCl	(+)	204-206	2,9E-09
	2-Chlor-5-methylthiophen-4-yl	"	HCl	rac	105	4,1E-09
10	5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac	174-175	2,1E-08
	4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac	69-72	3,2E-08
	5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac	196-198	8,6E-09
15	2-Tolyl	"	HCl	rac	250-253	1,4E-09
	4-Cyanphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	227-228	2,7E-8
	4-Fluorphenyl	2,3-Dimethoxy-phenyl	HJ	rac	199-200	1,1E-08
20	5-Chlor-thiophen-2-yl	Phenyl	HJ	rac	177-178	8,3E-10
	4-Fluorphenyl	Phenyl	HJ	rac	205-207	6,8E-10
	4-Fluorphenyl	5-Chlor-thiophen-2-yl	Base	rac	159-160	7,5E-10
25	5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	192-193	2,6E-09
	4-Fluorphenyl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	201-203	1,3E-09
	4-Fluorphenyl	benzo[1,4]-dioxan-5-yl	HCl	rac	209-212	3,7E-09
30						
	Vergleich aus EP 0531410:					
35	4-Fluorphenyl***	2,3-Dimethoxy-phenyl				1-5E-10

\* A = Ethyl

\*\*\* A = H

Beispiel A2**Tabelle B**

Unterdrückung ausgelöster Verhaltensweisen (Kopfzucken bei Mäusen)  
einiger repräsentativer Verbindungen der Formel I (DOI-Antagonismus)



A = CH<sub>3</sub> (falls nichts anderes angegeben)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Salz	Racemat (rac)/ Enantiomer (+) oder (-)	F. [°C]	Inhibierung [%]
5-Chlor- thiophen-2-yl	4-Fluorphenyl	HCl	rac	210-211	
"	"	HCl	(+)	210-211	21
"	"	HCl	(-)	210-211	
4-Fluorphenyl	2,4- Difluorphenyl	HCl	(+)	211-212	
2,4-Difluorphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	(+)	204-206	
4-Fluorphenyl	Phenyl	HJ	rac	205-207	
4-Fluorphenyl	5-Chlor- thiophen-2-yl		rac	159-160	26
5-Chlor- thiophen-2-yl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	192-193	28
4-Fluorphenyl	4-Chlorphenyl	HCl	rac	201-203	96
4-Fluorphenyl	benzo[1,4]- dioxan-5-yl	HCl	rac	209-212	9
4-Fluorphenyl	4-Trifluor- methylphenyl	HCl	rac	182-183	61

Vergleich aus EP 0531410:					
4-Fluorphenyl***	2,3-Dimethoxy- phenyl				0

\*\*\* A = H

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen bei oraler Verabreichung eine verbesserte Unterdrückung der durch DOI induzierten Verhaltensweisen auf. Dies weist auf eine unerwartete Verbesserung der Bioverfügbarkeit im Vergleich zum Stand der Technik hin.

#### Beispiel B1

Eine Lösung von 0,88g 2-Chlor-5-(2-chlorethyl)-thiophen in 10 ml Acetonitril wird mit 1,3 g 1-(4-Fluorphenyl)-1-piperidin-4-yl-ethanol, Hydrochlorid und 0,82 g NaHCO<sub>3</sub> versetzt und 8 Stunden bei 80° gerührt. Nach üblicher Aufarbeitung erhält man 1,3 g 1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol. Man löst den Rückstand in Aceton, versetzt mit Ether/HCl und erhält nach Kristallisation das Hydrochlorid, F. 210-211°.

Nach Trennung des Racemats erhält man die beiden Enantiomeren

(+)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol, Hydrochlorid, Drehwert in Methanol: +10,2° und  
(-)-1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol, Hydrochlorid, F. 210-211, Drehwert in Methanol: -10,6°.

Analog werden die nachstehenden Verbindungen erhalten

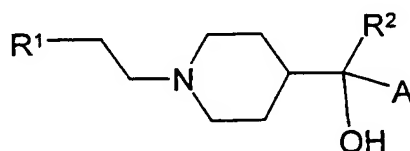
1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol, F. 122-123°,  
(+)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol, Hydrochlorid, F. 187-188°, Drehwert in Methanol: +10,3°;

(-)-1-{1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol,  
Hydrochlorid, F. 185-186°, Drehwert in Methanol: -10,6°;  
1-{1-[2-(Thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol,  
Hydrochlorid, F. 222-223°;

5

sowie die in nachstehender Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen der  
Formel I

10



I

A = CH<sub>3</sub>

(falls nichts anderes angegeben)

15

Tabelle 1

20

25

30

35

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Salz	Racemat (rac)/ Enantiomer (+) oder (-)	Drehung in Methanol [°]	F. [°C]
Thiophen-3-yl	4-Fluorphenyl		rac		94-95
"	"	HCl	(-)	-12,0	
"	"	HCl	(+)	+11,1	
5-Chlor- thiophen-2-yl*	"	HCl	rac		209-211
5-Chlor- thiophen-2-yl**	"	Base	rac		122-124
2-Methyl-thiazol- 4-yl	"	Base	rac		97-99
5-Chlorthiophen- 2-yl	2,4- Difluorphenyl	HCl	rac		181-183
4-Fluorophenyl	"	HCl	rac		220-222
"	"	HCl	(-)		212-214
"	"	HCl	(+)		211-212

5

10

15

20

25

30

35

5-Methyl-thiophen-2-yl	4-Fluorophenyl	Base	rac		89
4-Methyl-thiazol-5-yl	"	Oxalat, Hydrat	rac		141-142
2,4-Dichlorophenyl	"	Base	rac		102-103
4-Pyridyl	"	Base	rac		77-78
2,5-Dichlor-thiophen-3-yl	"	HCl	rac		72,5
2-Chlor-3-methyl-thiophen-5-yl	"	HCl	rac		171-174
5-Brom-thiophen-2-yl	"	HCl	rac		186-188
2,4-Difluorophenyl	"	HCl	rac		195-197
"	"	HCl	(-)		202-204
"	"	HCl	(+)		204-206
2-Chlor-5-methyl-thiophen-4-yl	"	HCl	rac		105
5-Methoxy-thiophen-2-yl	"	HCl	rac		174-175
4-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl, Hydrat	rac		69-72
5-Chlor-thiophen-2-yl	4-Trifluor-methyl-phenyl	HCl	rac		196-198
4-Fluorophenyl	"	HCl	rac		182-183
2-Fluorophenyl	4-Fluorophenyl	HCl	rac		227-230
2-Trifluormethyl-phenyl	"	HCl	rac		207-210
2-Tolyl	"	HCl	rac		250-253
2,6-Difluorophenyl	"	HCl	rac		194-197
3,4-Difluorophenyl	"	HCl	rac		204-206
2,3-Difluorophenyl	"	HCl	rac		245-246
3-Fluorophenyl	"	HCl	rac		240-241

	2-Chlor-6-fluor-phenyl	"	HCl	rac		192-195
	2-Fluor-4-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac		212-214
5	3-Fluor-5-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac		227-229
	4-Fluor-2-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac		180
10	3-Fluor-4-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac		181-183
	2-Fluor-6-trifluor-methyl-phenyl	"	HCl	rac		199-201
	2-Fluorphenyl	2,4-Difluorphenyl	HCl	rac		235-237
15	4-Cyanphenyl	4-Fluorphenyl	HCl	rac		227-228

\* A = Ethyl    \*\* A = Isopropyl

### Beispiel B2

20

In einer mit Stickstoff gespülten Apparatur werden 100 mg Mg in 5 ml abs. Diethylether vorgelegt und unter Rühren eine Lösung von 0,25 ml Methyljodid in 5 ml abs. Ether zugetropft. Nach 20 Minuten wird eine Lösung von 0,75 g 1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl-(4-fluorphenyl)-methanon in 10 ml THF zugetropft. Man rührt eine Stunde nach und erhält man nach üblicher Aufarbeitung 0,36g 1-[1-[2-(2,3-Dimethoxy-phenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-1-(4-fluor-phenyl)-ethanol, Hydrojodid, F. 199-200°.

25

Analog erhält man die nachstehenden Verbindungen

30

1-[1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-1-phenyl-ethanol, Hydrojodid, F. 177-178°,

1-[1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-1-phenyl-ethanol, Hydrojodid, F. 205-207°,

35

1-[1-[2-(4-Fluorphenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl]-1-(5-chlor-thiophen-2-yl)-ethanol, F. 159-160°,



1-{1-[2-(5-Chlor-thiophen-2-yl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-chlorophenyl)-  
ethanol, Hydrochlorid, F. 192-193°,

1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(4-chlorophenyl)-ethanol,  
Hydrochlorid, F. 201-203°,

5 1-{1-[2-(4-Fluorophenyl)-ethyl]-piperidin-4-yl}-1-(benzo[1,4]dioxan-5-yl)-  
ethanol, Hydrochlorid, F. 209-212°.

10

15

20

25

30

35

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

**Beispiel A: Injektionsgläser**

5 Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g  
Dinatriumhydrogenphosphat in 3 l zweifach destilliertem Wasser wird mit  
2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser  
abgefüllt, lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält  
5 mg Wirkstoff.

10 **Beispiel B: Suppositorien**

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit  
100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt  
erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

15 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9.38 g  
NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 2 H<sub>2</sub>O, 28.48 g NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> x 12 H<sub>2</sub>O und 0.1 g  
Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt  
auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese  
20 Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

**Beispiel D: Salbe**

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline  
unter aseptischen Bedingungen.

25

**Beispiel E: Tabletten**

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1.2 kg Kar-  
toffelstärke, 0.2 kg Talk und 0.1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher  
Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff  
30 enthält.

**Beispiel F: Dragees**

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher  
Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant  
35 und Farbstoff überzogen werden.

**Beispiel G: Kapseln**

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

5

**Beispiel H: Ampullen**

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird in Ampullen abgefüllt, unter aseptischen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

10

15

20

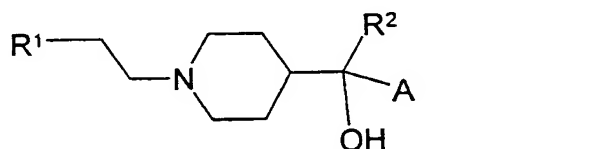
25

30

35

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der Formel I



worin

- $R^1, R^2$  jeweils unabhängig voneinander Aryl oder Het,  
Aryl unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal,  
CN, A, OA oder OH substituiertes Phenyl,  
Het ein- oder zweikerniges unsubstituiertes oder ein-, zwei-  
oder dreifach durch Hal, A, CN, OA oder OH substituiertes  
ungesättigtes heterocyclisches Ringsystem, welches  
eines, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Hetero-  
atome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält,  
A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,  
Hal F, Cl, Br oder I,

bedeuten,

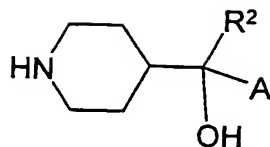
sowie deren physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate.

### 2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der Formel II



worin L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell  
abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,  
und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
mit einer Verbindung der Formel III

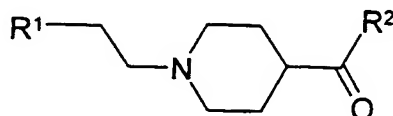


III

5 worin  $R^2$  und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt,

oder

10 b) eine Verbindung der Formel IV



IV

15 worin  $R^1$  und  $R^2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

mit einer Verbindung der Formel V

R-X-A

V

20 worin R Jod oder Brom, X Mg  
und A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,  
25 in einer Grignardreaktion umgesetzt,

oder

30 c) sie aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit  
einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit  
setzt,

oder

35

d) eine erhaltene Base der Formel I durch Behandeln mit einer Säure in eines ihrer Salze umwandelt.

- 5 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel.
4. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, sowie ihrer physiologisch unbedenklichen Salze und Solvate als Arzneimittel mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 10 5. Arzneimittel nach Anspruch 4 zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie
- 15 Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).
- 20 6. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend mindestens ein Arzneimittel gemäß Anspruch 5, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe und gegebenenfalls andere Wirkstoffe.
- 25 7. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 und/oder von deren physiologisch unbedenklichen Salzen und Solvaten zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT<sub>2A</sub>-Rezeptor-antagonistischer Wirkung.
- 30 8. Verwendung nach Anspruch 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Psychosen, Schizophrenie, Depression, neurologischen Störungen, Gedächtnisstörungen, Morbus Parkinson, amyotropher Lateralsklerose, der Alzheimer Krankheit, der Huntington Krankheit, Essstörungen wie Bulimie, nervöser Anorexie, des prämenstrualen Syndroms und/oder zur positiven Beeinflussung von Zwangsverhalten (obsessive-compulsive disorder, OCD).

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

7

Applicant's or agent's file reference 9939756-VENK	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/07664	International filing date (day/month/year) 08 August 2000 (08.08.00)	Priority date (day/month/year) 21 August 1999 (21.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 211/18,		
Applicant MERCK PATENT GMBH		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of \_\_\_\_\_ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 22 February 2001 (22.02.01)	Date of completion of this report 30 November 2001 (30.11.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.





International application No.

## I. Basis of the report

☒ the international application as originally filed.

☒ the description, pages 1-29, as originally filed,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of

☒ the claims, Nos. 1-8, as originally filed,  
Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_  
Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of

☐ the description, pages \_\_\_\_\_

☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_.

☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 00/07664

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-8	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

#### 1. Prior Art

The substantive examination is being carried out with reference to the following international search report citations:

- D1: WO-A-99/11641
- D2: US-A-5 134 149
- D3: EP-A-0 208 235
- D4: EP-A-0 320 983
- D5: WO-A-93/16081
- D6: FR-A-2 696 744
- D7: WO-A-97/22583

#### 2. Novelty

The inventive piperidine alcohols differ from those disclosed in documents D2 to D7 by the alkyl radical A and from the 3-piperidinyl indole derivatives according to document D1 by the hydroxy group of alcohols. The subject matter of Claim 1 and dependent Claims 2 to 8 therefore satisfies the requirements of PCT Article 33(2) in light of the prior art.



## 3. Inventive Step

Documents D1 to D7 are considered to be the relevant prior art since in them, as in the present application, are disclosed piperidinyll alkylaryl derivatives that function as 5-HT<sub>2</sub> antagonists, i.e. compounds with at least qualitatively the same pharmacological function. The inventive piperidine derivatives differ fundamentally from those according to D1 by the alcohol group. However, the inventive piperidine derivatives differ structurally from those disclosed in documents D2 to D7 only by the alkyl radical A instead of hydrogen (D1 to D6), (substituted) phenyl (D5 to D7) and (substituted) heteroaryl (D5). Document D2 is specifically concerned with a compound, selected in D3 as the best, in which the radical corresponding to the alkyl radical A of the present application is hydrogen. Since in the present application the alkyl radical is primarily exemplified by methyl, D2 can therefore be considered the closest prior art, since only a marginal structural difference exists with at least qualitatively equivalent function.

In light of this prior art, the solution to the problem of making available further piperidine alcohols with a 5-HT<sub>2</sub> antagonistic function should be considered obvious, since a person skilled in the art, in searching for further piperidine alcohols of this type, would have considered introducing an alkyl radical for the following reason: According to the disclosure and the examples in D2 to D7, particularly the radical corresponding to the radical A according to the invention can vary extensively; that is, it can be hydrogen, phenyl and heteroaryl, each of which can in turn be substituted. The tested examples according to documents D2, D6 and D7 demonstrate through various pharmacological tests, i.e. by stating ED<sub>50</sub> values (see D2: Table III; D6: page 15, Table IV) and their affinity to the receptor (see D6: page 14, Table III; D7: Figure 2), that both the piperidine alcohols substituted with hydrogen and those substituted with (substituted) phenyl significantly inhibit the enzyme. A person skilled in the art would thus have drawn from the combination of documents D2 to D7 the teaching that a certain variability of this substituent is possible on the alcohol carbon 2 without losing the inhibitory effect on the enzyme. If a person skilled in the art then had wanted to structurally alter the compounds of Formula (I) according to D2 as little as possible (in order to retain the antagonistic effect) without arriving at compounds already encompassed by D2 to D7, i.e. to establish novelty with respect to these



documents, then the minimal alteration of hydrogen (D2) to methyl (as exemplified), as in the present application, would be the inevitable result of such a consideration.

The problem addressed by the invention in the present case can thus be seen as that of making available further piperidine alcohols with a 5-HT<sub>2</sub> antagonistic effect that have a surprising effect with respect to the structurally closest prior art in D2. In a letter of 2 October 2001, the applicant presented results of comparative experiments that confirm this surprising effect: the inventive compound, having the essential feature A as methyl, demonstrates an inhibiting of the DOI (agonist) induced specific behavior (see description: page 3 and Table B on pages 22 and 23) of 71% in comparison to the most structurally similar compound from the closest prior art in D2, which differs only by hydrogen instead of the methyl group in an otherwise identical substitution pattern, while the unsubstituted compound does not trigger any antagonism, i.e. does not inhibit this behavior. Claim 1 can therefore be considered as satisfying the requirements of PCT Article 33(3). The same applies to dependent Claims 2-8.

#### 4. Industrial Applicability

No objections.





# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 04 DEC 2001

WFO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 9939756-VENK	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07664	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 08/08/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 21/08/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D211/18		
Anmelder MERCK PATENT GMBH et al.		

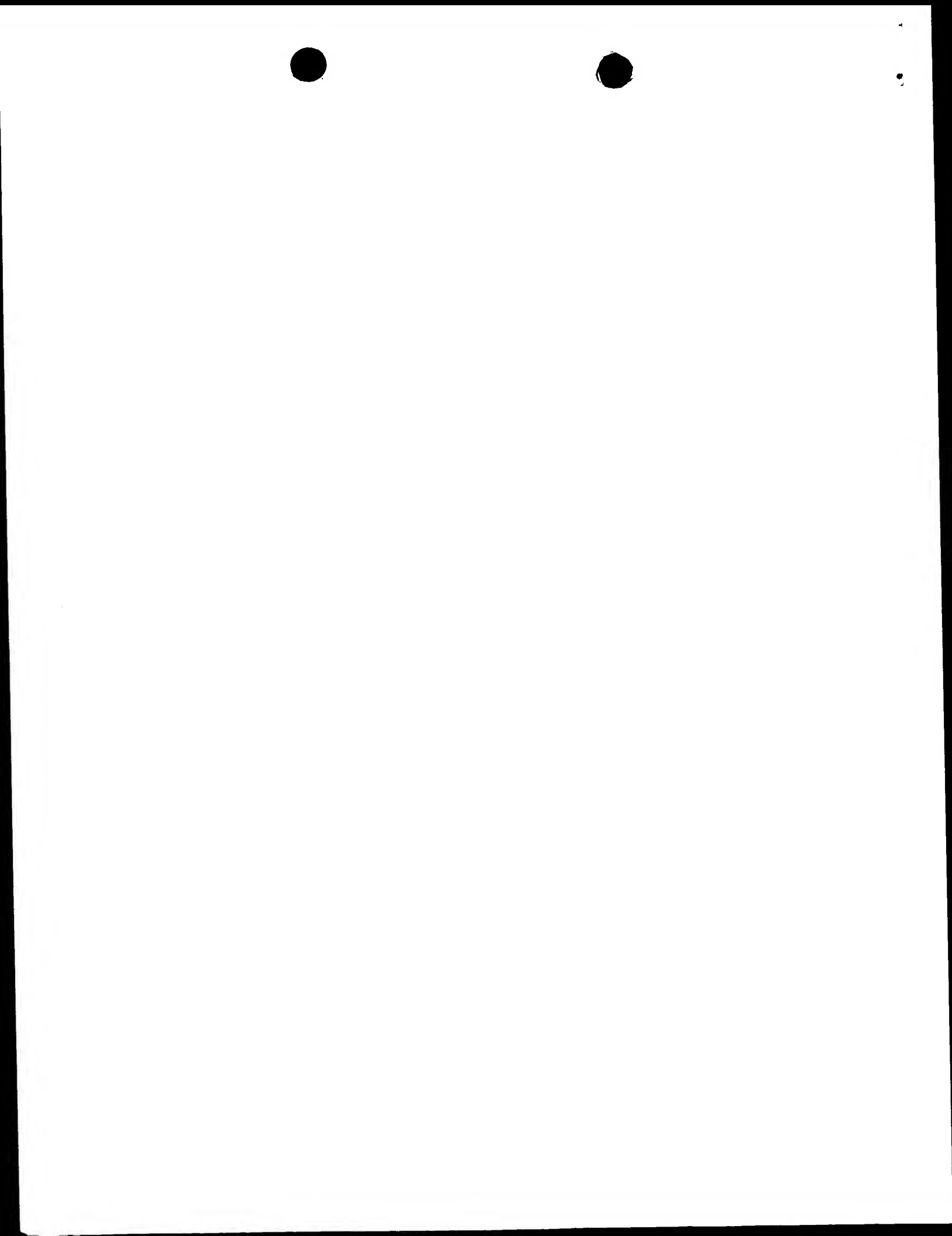
- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
  - ☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I ☒ Grundlage des Berichts
  - II ☐ Priorität
  - III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  22/02/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  30.11.2001
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Traegler-Goedel, M  Tel. Nr. +49 89 2399 8278





**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):  
**Beschreibung, Seiten:**

1-29                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-8                      ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung,              Seiten:
- ☐ Ansprüche,                Nr.:
- ☐ Zeichnungen,              Blatt:



# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/07664

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

### 1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-8
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
siehe Beiblatt



re item V:

1. Stand der Technik

Die Sachprüfung erfolgt unter Bezug auf die im Internationalen Recherchenbericht zitierten Dokumente:

WO-A 99 11641	D1
US-A 5134 149	D2
EP-A 0208 235	D3
EP-A 0320 983	D4
WO-A 93 16081	D5
FR-A 2696 744	D6
WO-A 97 22583	D7.

2. Neuheit

Die anmeldungsgemäßen Piperidinalkohole unterscheiden sich von den in den Dokumenten D2 bis D7 offenbarten durch den Alkylrest A und von den 3-Piperidinyl-indolderivaten gemäß Dokument D1 durch die Hydroxygruppe des Alkohols. Der Gegenstand von Anspruch 1 und der abhängigen Ansprüche 2 bis 8 genügt daher den Erfordernissen von Art. 33 (2) PCT im Lichte des zitierten Standes der Technik.

3. Erfinderische Tätigkeit

Als relevanter Stand der Technik sind die Dokumente D1 bis D7 zu betrachten, da darin, ebenso wie die vorliegende Anmeldung, Piperidinylalkylarylderivate offenbart werden welche als 5-HT<sub>2</sub> Antagonisten wirken, d.h. Verbindungen mit zumindest qualitativ der gleichen pharmakologischen Wirkung. Dabei unterscheiden sich die anmeldungsgemäßen Piperidinderivate grundsätzlich von denen gemäß D1 durch den Alkoholrest. Die anmeldungsgemäßen Piperidinalkoholderivate unterscheiden sich jedoch strukturell von den in den Dokumenten D2 bis D7 offenbarten lediglich durch den Alkylrest A anstelle von Wasserstoff (D1 bis D6), (substituiertem) Phenyl (D5 bis D7) und (substituiertem) Heteroaryl (D5). Dokument D2 ist speziell mit einer, aus D3 als beste ausgewählten Verbindung befaßt, worin der dem Alkylrest A in der vor-





liegenden Anmeldung entsprechende Rest Wasserstoff ist. Da in der vorliegende Anmeldung der Alkylrest überwiegend durch Methyl exemplifiziert wurde, kann daher D2 als nächster Stand der Technik erachtet werden, da bei zumindest qualitativ gleicher Wirkung nur ein marginaler struktureller Unterschied besteht.

Angesichts dieses Standes der Technik ist die Lösung der Aufgabe, weitere Piperidinalkohole mit 5-HT<sub>2</sub> antagonistischer Wirkung bereitzustellen, als offensichtlich zu betrachten, da der Fachmann bei der Suche nach weiteren solchen Piperidinalkoholen die Einführung eines Alkylrestes aus folgendem Grund in Betracht gezogen hätte: Gemäß der Offenbarung und den Beispielen in D2 bis D7 kann besonders der Rest, der dem anmeldungsgemäßen Rest A entspricht, weitgehend variiert werden, i.e. kann Wasserstoff, Phenyl und Heteroaryl sein, die ihrerseits wiederum substituiert sein können. Die gemäß den in den Dokumenten D2, D6 und D7 getesteten Beispiele zeigen durch verschiedene pharmakologische Tests, e.g. durch Angabe der ED<sub>50</sub> Werte (siehe D2, Tabelle III; D6, S.15, Tabelle IV) und ihrer Affinität zum Rezeptor (siehe D6, S. 14, Tabelle III und Fig. 2 in D7), daß sowohl die mit Wasserstoff, als auch die mit (substituiertem) Phenyl substituierten Piperidinalkohole das Enzym signifikant hemmen. Der Fachmann hätte also aus der Kombination der Dokumente D2 bis D7 die Lehre gezogen, daß eine gewisse Variabilität dieses Substituenten am Alkoholkohlenstoff 2 möglich ist, ohne die inhibitorische Wirkung auf das Enzym zu verlieren. Wenn nun der Fachmann die Verbindungen der Formel (I) gemäß D2 so wenig wie möglich hätte strukturell verändern wollen (um die antagonistische Wirkung zu erhalten), ohne zu Verbindungen zu gelangen die bereits von D2 bis D7 umfaßt werden, d.h. eine Neuheit herzustellen gegenüber diesem Dokumenten, ist die minimale Änderung von Wasserstoff (D2) zu Methyl (wie exemplifiziert) wie in der vorliegenden Anmeldung, das zwangsläufige Ergebnis einer solchen Überlegung.

Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe ist daher im vorliegenden Fall in der Bereitstellung von weiteren Piperidinalkoholen mit 5-HT<sub>2</sub> antagonistischer Wirkung zu sehen, welche gegenüber dem strukturell nächsten Stand der Technik D2 einen überraschenden Effekt aufweisen. Der Anmelder hat mit dem Schreiben vom 2.10.01 Resultate von Vergleichsversuchen vorgelegt, die einen solchen überraschenden Effekt belegen: die anmeldungsgemäße Verbindung mit dem essentiellen Merkmal A als Methyl weist im Vergleich mit der strukturell ähnlichsten Verbindung des nächsten Standes der Technik D2, die sich nur Wasserstoff anstelle der Methylgruppe



unterscheidet bei sonst identischem Substitutionsmuster eine Inhibierung des DOI (Agonist) induzierten spezifischen Verhaltens (siehe Beschreibung S. 3 und Tabelle B auf S. 22 und 23) von 71% auf, während die unsubstituierte Verbindung keinen Antagonismus auslöst, d.h. dieses Verhalten nicht inhibiert. Anspruch 1 kann daher als den Erfordernissen von Art. 33 (3) PCT genügend betrachtet werden. Das gleiche gilt für die abhängigen Ansprüche 2-8.

**4. Industrielle Anwendbarkeit**

Dazu bestehen keine Bedenken.



**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AM DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

# PCT

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts <b>9939756-VENK</b>	<b>WEITERES VORGEHEN</b> siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen <b>PCT/EP 00/ 07664</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>08/08/2000</b>	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) <b>21/08/1999</b>
Anmelder  <b>MERCK PATENT GMBH</b>		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

**1. Grundlage des Berichts**

a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

**4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

**5. Hinsichtlich der Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

**6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. \_\_\_\_\_**

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PO 00/07664

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D211/18 C07D409/06 C07D405/06 C07D417/06 C07D401/06  
A61K31/445 A61K31/4523 A61P25/00 A61P25/16 A61P25/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 99 11641 A (MERCK SHARP & DOHME; ROWLEY MICHAEL (GB); MAXEY ROBERT JAMES (GB);) 11. März 1999 (1999-03-11) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,7,9,13 ---	1,3-8
A	US 5 134 149 A (CARR ALBERT A ET AL) 28. Juli 1992 (1992-07-28) Spalte 1, Zeile 39 - Zeile 53; Ansprüche & EP 0 531 410 A 17. März 1993 (1993-03-17) in der Anmeldung erwähnt ---	1,3,4,6, 7
A	EP 0 208 235 A (MERRELL DOW PHARMA) 14. Januar 1987 (1987-01-14) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,12,17 ---	1,3,4,6, 7
	--- -/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

12. Dezember 2000

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/12/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hass, C





## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 320 983 A (MERRELL DOW PHARMA) 21. Juni 1989 (1989-06-21) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche 1,8 ---	1,3,4,6, 7
A	WO 93 16081 A (MERRELL DOW PHARMA) 19. August 1993 (1993-08-19) Ansprüche 1,12,14,15; Beispiele 32,33,35,37,38,40,42,45-49 ---	1,3,4,6, 7
A	FR 2 696 744 A (LOGEIS LABOR JACQUES) 15. April 1994 (1994-04-15) Zusammenfassung; Ansprüche 1,5 ---	1,3,4,6, 7
A	WO 97 22583 A (PEIN ECKHART ;RITTER HELMUT (DE); LAVEN REINHARD (DE)) 26. Juni 1997 (1997-06-26) Zusammenfassung; Ansprüche 1,7,11 -----	1,3,4,6, 7

